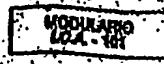


12-01-05

10/520,066



PCT/EP 03/06755
Mod. C.E. - 1-4-7
Rec'd PCT/PTO 14 JAN 2006
PCT/EP 03/06755

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 14 AUG 2003
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per **Invenzione Industriale**
N. **MI2002A 001445**

EPO-DG1
14.08.2003
(43)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

BEST AVAILABLE COPY



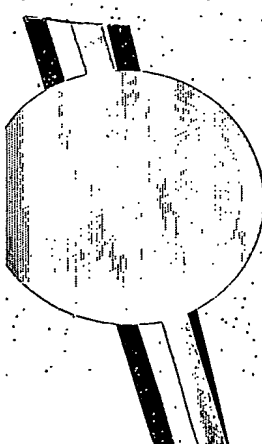
24 GIU. 2003

Roma, 11

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRIGENTE

[Signature]
Ing. DI CARLO



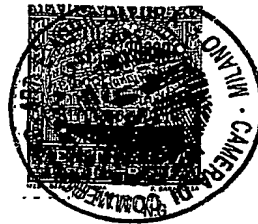
3525PTIT

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ERREGIERRE S.p.A.** **SP**
 Residenza **SAN PAOLO D'ARGON (BG)** codice **02503240166**

2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri** cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**

via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) **C07D**gruppo/sottogruppo **213/55**

Processo di sintesi industriale del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina)

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **FERRARI Massimo** 3) **ALBERELLI Manuel**

2) **GHEZZI Marcello** 4) **AMBROSINI Alberto**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) **nessuna** _____

2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **12**Doc. 2) **9** **PROV** n. tav. **00**Doc. 3) **1** **RIS**Doc. 4) **0** **RIS**Doc. 5) **0** **RIS**Doc. 6) **0** **RIS**Doc. 7) **0**

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro **Centoottantotto/51.=**COMPILATO IL **01/07/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego PalliniCONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001445

Reg. A.

L'anno **DUENTILADUE**, il giorno **UNO**del mese di **LUGLIO**Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di n. **00**

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

3525PTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 001445 REG. A

DATA DI DEPOSITO 10/07/2002

NUMERO BREVETTO | _____

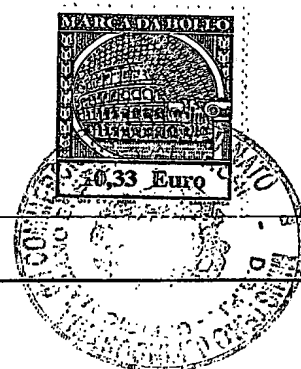
DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

Processo di sintesi industriale del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina)

L RIASSUNTO

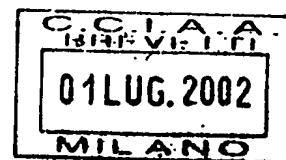
Processo di sintesi del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina) comprendente la reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile in solvente apolare.



M. DISEGNO

3525PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.



Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

" Processo di sintesi industriale del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina)"

a nome di: ERREGIERRE S.p.A.

con sede in: SAN PAOLO D'ARGON (BG)

MI 2002 A 0 0 1 4 4 5

Inventori designati: FERRARI Massimo, GHEZZI Marcello,

ALBERELLI Manuel, AMBROSINI Alberto

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di sintesi del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina).

TECNICA ANTERIORE

La Nisoldipina è una sostanza farmacologicamente attiva come calcio antagonista e antiipertensivo.

Sono noti nell'arte processi di sintesi della Nisoldipina come quelli descritti nei brevetti USP 4,154,839 e USP 4,600,778.

Questi processi descrivono vie di sintesi che portano alla formazione, quali impurezze caratteristiche della Nisoldipina, del derivato dimetilestere (dimetil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato: impurezza A) ed il derivato diisobutilestere (diisobutil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato: impurezza E).

In particolare nel brevetto base USP 4,154,839 tale preparazione è condotta in solvente alcoolico non specificando la purezza cromatografica del prodotto Nisoldipina ottenuta.

1
JP

Da prove effettuate dalla Richiedente riproducendo il processo descritto nel brevetto base USP 4,154,839 (Esempio 1), è stato verificato che il tenore delle due impurezze sopra citate sia dell'ordine del 3% (per quanto concerne l'impurezza A) e del 2% (per quanto concerne l'impurezza E).

Considerando che la purificazione da tali impurezze è molto difficoltosa, vista l'alta similitudine con la Nisoldipina, si è constatato che la resa citata non corrisponde alla resa reale del prodotto finito purificato, ottenuto attraverso tecniche laboriose e comunque tali da portare ad una perdita di prodotto rispetto al grezzo ottenuto.

Era quindi sentita l'esigenza di realizzare un nuovo processo di sintesi della Nisoldipina ottenendo un prodotto finito con un elevato grado di purezza soprattutto per quanto concerne il contenuto delle due impurezze caratteristiche della Nisoldipina, vale a dire il derivato dimetilestere (imp. A) ed il derivato diisobutilestere (imp. E), un processo facilmente realizzabili su scala industriale, mediante l'uso di reagenti di base di basso costo e facilmente reperibili in commercio evitando laboriosi e costosi fasi di purificazione sul prodotto grezzo Nisoldipina con aggravio di perdite di resa.

RIASSUNTO

E' stato ora scoperto un nuovo processo di sintesi della Nisoldipina capace di superare gli inconvenienti propri dei processi noti nell'arte.

La Richiedente ha inaspettatamente e sorprendentemente trovato un nuovo processo di sintesi del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina) comprendente la



reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile, in solvente apolare, quali solventi alifatici o cicloalifatici, in particolare cicloesano e/o n-esano a dare la Nisoldipina grezza, la cui purificazione per semplice cristallizzazione da una miscela acetone/acqua, porta ad un prodotto finito Nisoldipina con un elevato grado di purezza (maggiore del 99.5%, by HPLC) soprattutto per quanto concerne il contenuto delle due impurezze caratteristiche della Nisoldipina, vale a dire il derivato dimetilestere (impurezza A) ed il derivato diisobutilestere (impurezza E).

Il prodotto grezzo Nisoldipina ottenuto attraverso la sintesi oggetto della presente invenzione è tale da poter essere trasformata in un prodotto finito Nisoldipina con un elevato grado di purezza mediante una metodica di purificazione semplice quale la cristallizzazione; infatti la purezza della Nisoldipina grezza ottenuta con il nuovo processo risulta essere già maggiore del 99% (by HPLC).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo di sintesi del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina) comprendente la reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile, addizionato alla miscela di reazione in una o più porzioni, con o senza la presenza nella miscela reagente di 4-dimetilaminopiridina, in solvente apolare, quali solventi alifatici o cicloalifatici, in particolare cicloesano e/o n-esano, a dare Nisoldipina grezza, isolata direttamente dal solvente di reazione o isolata per filtrazione da una miscela di acqua/metanolo, dopo



l'eliminazione del solvente di reazione per distillazione.

La Nisoldipina grezza ottenuta dalla reazione sopra descritta, già con un grado di purezza maggiore del 99% (by HPLC), viene purificata per semplice cristallizzazione da una miscela di acqua ed un solvente solubile in acqua, in particolare una miscela acetone/acqua, ottenendo un prodotto finito Nisoldipina con un elevato grado di purezza (maggiore del 99.5%, by HPLC) soprattutto per quanto concerne il contenuto delle due impurezze caratteristiche della Nisoldipina, vale a dire il derivato dimetilestere (impurezza A) ed il derivato diisobutilestere (impurezza E).

Costituisce pertanto una ulteriore forma di realizzazione preferita del processo di sintesi della Nisoldipina oggetto della presente invenzione, il processo comprendente a valle della reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile in solvente apolare a dare Nisoldipina grezza, la purificazione di detta Nisoldipina per cristallizzazione da una miscela consistente di acqua ed un solvente solubile in acqua, in particolare una miscela acetone/acqua, a dare un prodotto finito Nisoldipina pura.

In un ulteriore forma di realizzazione preferita della presente invenzione, a monte della reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile, come sopra descritta, detto intermedio di sintesi della Nisoldipina, l' isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato, è ottenuto per reazione della 2-nitrobenzaldeide con acetoacetato di isobutile in metilene cloruro, come solvente, in presenza di quantità catalitica di formiato di piperidina a temperature da -10°C a 50°C , preferibilmente a temperature da 20°C a 50°C , più preferibilmente da



A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters.

27°C a 33°C.

Il catalizzatore formiato di piperidina è formato in situ nella miscela di reazione per aggiunta di quantità equi molari di acido formico e piperidina.

La quantità di catalizzatore formiato di piperidina impiegata è da 0,05 a 0,7 moli per mole di 2-nitrobenzaldeide, preferibilmente da 0,05 a 0,6 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide, più preferibilmente 0,25 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide.

In una forma di realizzazione preferita l'isolamento dell'intermedio isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato così ottenuto viene fatto usando come solvente acido acetico acquoso.

Detto processo di sintesi del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato, quale intermedio di sintesi della Nisoldipina, costituisce una valida via di sintesi di facile applicabilità industriale quale concreta alternativa ai già noti processi di sintesi di detto prodotto intermedio.

Sono riportati qui di seguito alcuni esempi a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1: sintesi del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato

In un reattore di adatta capacità si caricano: Kg 18 di 2-nitrobenzaldeide (Kmol 0,119) e Kg 36 di metilene cloruro. Si porta la miscela ottenuta ad una temperatura di 27-33°C e vi si aggiungono Kg 19,8 di Acetoacetato di Isobutile (Kmol 0,125). Mantenendo la temperatura a 27-33°C si aggiungono successivamente alla miscela di reazione Kg 2,62 di Piperidina (Kmol 0,03), quindi Kg 1,43 di Acido Formico 99% (Kmol

0,03). Si mantiene la temperatura a 27-33C° per 20 ore. Al termine si aggiungono Kg 9 di Acqua distillata. Si separa la fase organica inferiore e si eliminare la fase acquosa.

Si concentra la fase organica nel pieno, senza superare i 65C° interni, quindi si pone il reattore sottovuoto lasciando in distillazione, senza superare i 50C° interni, per almeno 1 ora, comunque fino a massa precipitata. Il residuo così ottenuto è trattato con Kg 36 di Acido Acetico 80% a 40-50C°. Si agita a 45-50°C fino a completa dissoluzione del residuo. Si raffredda la soluzione ottenuta a 25-30C° per almeno 1 ora, fino a completa precipitazione. Si raffredda ulteriormente a 0-5C° per almeno 2 ore, quindi si centrifuga lavando il precipitato prima con Kg 18 di Acido Acetico 80% e poi con Kg 54 di Acqua distillata. Il solido viene essiccato a 40-50C° ottenendo Kg 22 di prodotto secco isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con una resa del 63,4%.

Esempio 2: sintesi della NISOLDIPINA

In un reattore di adatta capacità si caricano: Kg 22 di isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato (Kmol 0,0755), Kg 0,55 di 4-dimetilaminopiridina, Kg 6,1 di 3-aminocrotonato di metile (Kmol 0,053), Kg 88 di cicloesano. Si scalda la massa a ricadere (75-85°C) per 10 ore, quindi si aggiungono altri Kg 6,1 di 3-aminocrotonato di metile. Si riporta la massa reagente a ricadere (75-85°C) per almeno 16 ore (durante il corso della reazione si ha la precipitazione del prodotto).

Distillare nel pieno, senza superare la temperatura interna di 85 C°, fino alla formazione di un residuo pastoso ma agitabile. Si raffredda il residuo a 20-30C°, quindi si aggiungono Kg 11 di acqua distillata e Kg 66 di

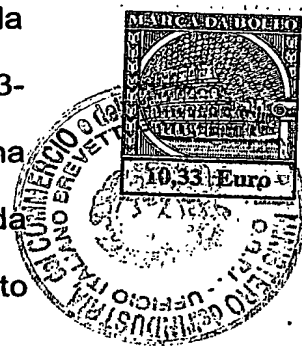
metanolo. Si agita la miscela a 20-30C° per 15', quindi si raffredda a 10-15C° per almeno 30' sempre sotto agitazione. Si centrifuga lavando prima con Kg 16,5 di metanolo, poi con Kg 16,5 di acqua distillata. Il solido umido (Nisoldipina Grezza) ottenuto viene caricato in un reattore, quindi addizionato con Kg 77 di Acetone. Si agita a 20-30C° fino a dissoluzione e si aggiungono Kg 40,5 di acqua distillata. Si mantiene sotto agitazione per almeno 1 ora a 20-30°C, fino a completa precipitazione. A 20-25C° si aggiungono altri Kg 9,5 di acqua distillata mantenendo la miscela sotto agitazione per un'altra ora a 20-25C°.

Si centrifuga lavando il solido finale prima con una miscela, preparata a parte, di Kg 16,5 di Acetone e Kg 16,5 di Acqua distillata, poi con Kg 22 di Acqua distillata.

Il solido viene essiccato a 40-50C° ottenendo Kg 15,5 di prodotto secco Nisoldipina , avente purezza HPLC maggiore del 99,7%, con una resa del 52,9%.

RIVENDICAZIONI

1. Processo di sintesi del isobutil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarbossilato (Nisoldipina) comprendente la reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile, addizionato alla miscela di reazione in una o più porzioni, in solvente apolare a dare Nisoldipina grezza.
2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente apolare è scelto dal gruppo consistente di solventi alifatici o cicloalifatici.
3. Processo secondo la rivendicazione 2 i cui il solvente è scelto dal gruppo consistente di: cicloesano e/o n-esano.
4. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui nella miscela di reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile è presente la 4-dimetilaminopiridina.
5. Processo secondo la rivendicazione 1 comprendente, a valle della reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile in solvente apolare a dare Nisoldipina grezza, la purificazione di detta Nisoldipina per cristallizzazione da una miscela acqua/solvente solubile in acqua, a dare un prodotto finito Nisoldipina pura.
6. Processo secondo la rivendicazione 5 in cui la miscela acqua/solvente solubile in acqua è acetone/acqua.
7. Processo secondo la rivendicazione 1 comprendente, a monte della reazione del isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato con 3-aminocrotonato di metile, la sintesi di detto isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato , intermedio della Nisoldipina, per



reazione della 2-nitrobenzaldeide con acetoacetato di isobutile in metilene cloruro, come solvente, in presenza di quantità catalitica di formiato di piperidina a temperature da -10°C a 50°C .

8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui la reazione della 2-nitrobenzaldeide con acetoacetato di isobutile è condotta a temperature da 20°C a 50°C .
9. Processo secondo la rivendicazione 8 in cui la temperatura è da 27°C a 33°C .
10. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui il catalizzatore formiato di piperidina è formato in situ nella miscela di reazione per aggiunta di quantità equi molari di acido formico e piperidina.
11. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui la quantità di catalizzatore formiato di piperidina impiegata è da 0,05 a 0,7 moli per mole di 2-nitrobenzaldeide.
12. Processo secondo la rivendicazione 11 in cui la quantità di catalizzatore è da 0,05 a 0,6 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide.
13. Processo secondo la rivendicazione 12 in cui la quantità di catalizzatore è 0,25 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide.
14. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui l' isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato è isolato usando come solvente acido acetico acquoso.
15. Processo di sintesi dell' isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato comprendente la reazione della 2-nitrobenzaldeide con acetoacetato

di isobutile in metilene cloruro, come solvente, in presenza di quantità catalitica di formiato di piperidina a temperature da -10°C a 50°C .

16. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui la reazione è condotta temperatura da 20°C a 50°C .

17. Processo secondo la rivendicazione 16 in cui la temperatura è da 27°C a 33°C .

18. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui il catalizzatore formiato di piperidina è formato in situ nella miscela di reazione per aggiunta di quantità equi molari di acido formico e piperidina.

19. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui la quantità di catalizzatore formiato di piperidina impiegata è da 0,05 a 0,7 moli per mole di 2-nitrobenzaldeide.

20. Processo secondo la rivendicazione 19 in cui la quantità di catalizzatore è da 0,05 a 0,6 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide.

21. Processo secondo la rivendicazione 20 in cui la quantità di catalizzatore è 0,25 moli di catalizzatore per mole di 2-nitrobenzaldeide.

22. Processo secondo la rivendicazione 15 in cui l' isobutil 2-(2-nitrobenziliden)acetoacetato è isolato usando come solvente acido acetico acquoso.

(EF/pd)



3525PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Milano, 1 Luglio 2002

p. ERREGIERRE S.p.A.

il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

